

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1971

THESE

N^o

4

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michèle GREEN—COSTANTINI

Née le 28 février 1942 à SAINT MAURICE (94)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL ANALEPTIQUE

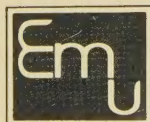
RESPIRATOIRE : LE CHLORHYDRATE DE DOXAPRAM

Etude des effets ventilatoires par capnographie et mesure des gaz

du sang et du pH artériels

Président : M. J. GOSSET, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michèle GREEN—COSTANTINI

Née le 28 février 1942 à SAINT MAURICE (94)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL ANALEPTIQUE

RESPIRATOIRE : LE CHLORHYDRATE DE DOXAPRAM

Etude des effets ventilatoires par capnographie et mesure des gaz

du sang et du pH artériels

Président : M. J. GOSSET, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTY OF MEDICINE

SANITARY MEDICINE

UNIVERSITY OF LEIDEN

1891

THESE

ANNEE 1891

DOCTORAT EN MEDICINE



CONSTITUTIONAL MEDICINE

RESUME OF THE LECTURES

DELIVERED BY DR. J. VAN DER WEGE

IN THE YEAR 1891

BY DR. J. VAN DER WEGE

CT. UNIVERSITEITAIRES

EDITIONS MEDICALES

A mes Parents

A mon Mari

A tous les Miens

A mes Amis

A Monsieur le Professeur Jean GOSSET
Professeur de la chaire de clinique
chirurgicale
(Hôpital Saint-Antoine).
Membre de l'Académie de Chirurgie.
Chirurgien des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui nous a permis d'effectuer ce travail
dans son Service et nous a fait l'honneur
d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Claude GUILMET

Maître de Conférences Agrégé,

Anesthésiologiste des Hôpitaux.

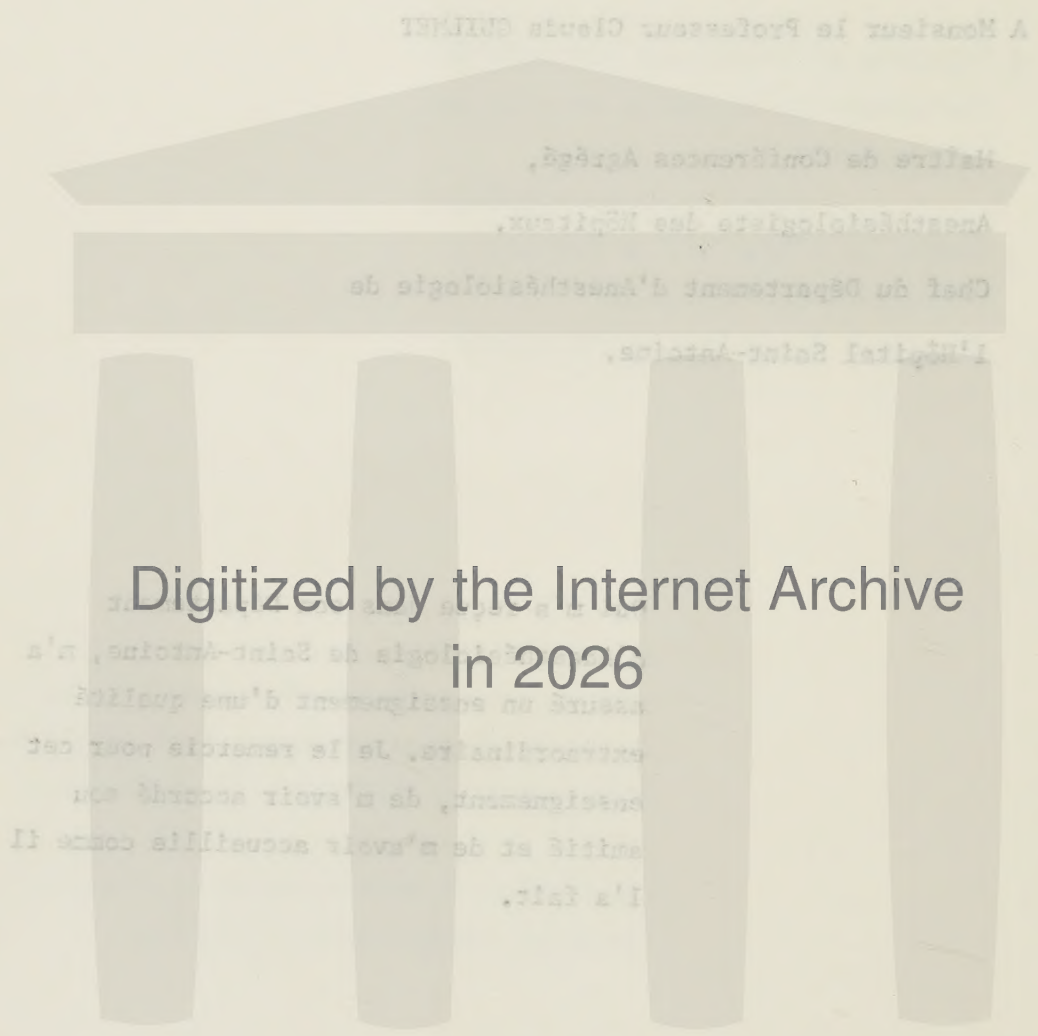
Chef du Département d'Anesthésiologie de

l'Hôpital Saint-Antoine.

Qui m'a reçue dans son Département
d'Anesthésiologie de Saint-Antoine, m'a
assuré un enseignement d'une qualité
extraordinaire. Je le remercie pour cet
enseignement, de m'avoir accordé son
amitié et de m'avoir accueillie comme il
l'a fait.

A Madame GUILMET

qui m'a beaucoup appris et que je remercie
de même pour l'accueil qu'elle m'a réservé.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

de même pour l'accueil qu'elle m'a réservé,
qui m'a beaucoup appris et que je remercie

A Monsieur le Docteur J.H. GAUDY

qui m'a proposé le sujet de cette Thèse et m'a
aidée dans ce travail,

qu'il veuille trouver ici l'expression de mes
plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre DELIGNE

qui a contribué à l'enseignement de notre
Spécialité,

qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre reconnaissance.

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur Jean MATHEY

Monsieur le Professeur E. AZERAD

Monsieur le Docteur R. TRICOT

Monsieur le Professeur H.P. KLOTZ

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui m'ont reçue et enseignée pendant
mon Externat,
qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de ma respectueuse
reconnaissance.

L'apparition d'un nouvel analeptique respiratoire ne peut qu'attirer l'attention des Anesthésiologistes-Réanimateurs.

En effet, l'anesthésie générale demeure une intoxication pharmacodynamique réversible. Cette période de réversibilité durant laquelle le patient passe de la dépendance totale à l'autonomie caractéristique du réveil complet constitue une des phases les plus critiques de l'Anesthésie générale en raison du risque qu'elle comporte. La presque totalité des agents anesthésiques, par inhalation ou intra-veineux, dépriment la ventilation, dépression qui peut se poursuivre sournoisement dans la période post-opératoire immédiate. L'intérêt d'un agent pharmacologique susceptible de rendre rapidement au malade anesthésié son autonomie ventilatoire est évident. L'acte opératoire, en particulier en chirurgie abdominale retentit sur la ventilation qui se trouve limitée par des facteurs aussi variés que l'atteinte de la musculature abdominale, de la toux, la douleur, l'irritation et l'inhibition du jeu diaphragmatique, retentissement qui peut aboutir à l'encombrement par les sécrétions trachéo-bronchiques, à l'hypoventilation alvéolaire et aux troubles du rapport Ventilation/Perfusion pratiquement inévitables. Il est évident que l'on accueillerait avec plaisir une drogue susceptible de stimuler la ventilation et de combattre les conséquences fâcheuses de l'acte opératoire ; fâcheuses chez le sujet non taré mais extrêmement graves chez l'insuffisant respiratoire.

Jusqu'à présent l'utilisation des analeptiques respiratoires en anesthésiologie s'est trouvée limitée pour diverses raisons. En raison d'abord de leur manque de spécificité, la stimulation respiratoire n'étant que l'un des éléments de la stimulation du système nerveux central, stimulation responsable d'effets secondaires indésirables, respiratoires, cardio-circulatoires ou neurologiques.

Ensuite la marge thérapeutique des analeptiques respiratoires classiques est très étroite et la dose convulsivante très proche de la dose efficace sur le plan ventilatoire.

Enfin, l'augmentation de la consommation d'oxygène est habituellement trop coûteuse pour l'organisme.

Le chlorhydrate de Doxapram auquel nous nous sommes intéressés, tout en étant un analeptique respiratoire majeur semble être dénué de ces inconvénients.

Après avoir revu les données de la littérature relatives aux propriétés pharmacologiques du produit et aux applications cliniques que divers auteurs en ont tirées, tant dans le domaine du traitement de l'insuffisance respiratoire que dans celui de l'anesthésiologie, nous nous sommes attachés plus particulièrement à l'effet ventilatoire du Doxapram. Grâce à l'enregistrement capnographique continu et aux mesures des gaz du sang et du pH artériel, nous avons pu étudier l'effet de la dose unique de 1 mg par kilo de poids préconisé par la majorité des auteurs et calculer la posologie d'une perfusion continue de DOXAPRAM qui permette d'obtenir le même effet ventilatoire que la dose unique.

DONNEES de la LITTERATURE

I - Les Données de la Littérature

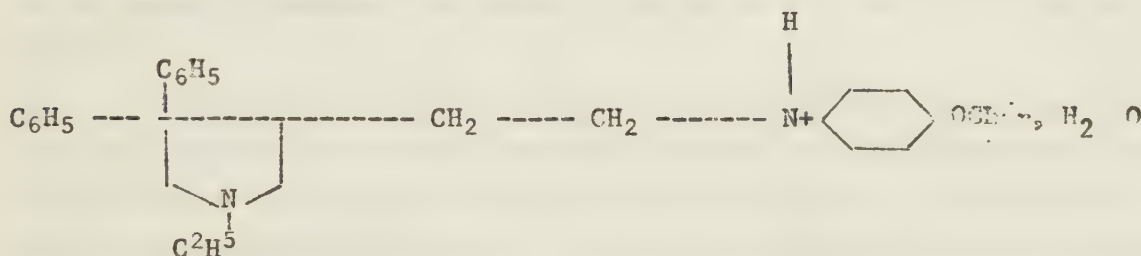
A/ CHIMIE - ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES -

RESULTATS DE L'ETUDE TOXICOLOGIQUE ANIMALE -

1/ CHIMIE :

Le nom chimique du chlorydrate de Doxapram est le chlorydrate d'éthyl 1 (morpholinyl - 4) - 2 éthyl) - 4 diphénil 3,3 pyrrolidinone - 2 monohydraté, corps synthétisé en 1962 par C. LUNSFORD et Coll. Son poids moléculaire est de 432,98 ; le point de fusion est compris entre 217 et 221° Centigrades.

La formule est :



Le produit est présenté en solution aqueuse à 2% : claire, incolore avec un pH compris entre 3,3 et 5. Il est stable à la température ambiante. Les études de stabilité sur 18 mois ont montré que le chlorydrate de Doxapram a une stabilité excellente, même aux températures élevées.

Le conservateur employé est le chlorobutanol à 0,5% et la stérilisation est obtenue par filtration stérile.

Le Doxapram est compatible avec les solutions de Glucosé à 5% ou 10% dans l'eau ou avec le sérum physiologique, mais il est incompatible avec les solutions alcalines telles que la solution de penthiobarbital sodique.

2/ ABSORPTION - REPARTITION dans l'ORGANISME - EXCRETION et METABOLISME.

Des chiens ont été soumis à des doses de Doxapram de 10mg/Kg et de 20 mg/Kg, par voie intra-veineuse et on a étudié par méthode spectrophotométrique et isotopique les taux sanguins et urinaires de Doxapram.

Les concentrations sanguines de Doxapram sont à leur maximum immédiatement après l'injection et s'abaissent rapidement pendant la première heure, la concentration décroît ensuite plus lentement et on en retrouve encore une quantité appréciable à la 24 ième heure.

Dans les 24 heures suivant l'administration de Doxapram 33% de la dose sont excrétés dans les urines et 40% dans les 48 premières heures. Au total, 48% de la drogue sont éliminés dans les urines.

Dans les fèces, 29% de la drogue sont éliminés dans les 48 premières heures et 9% dans les 24 heures suivantes.

Après administration de Doxapram marqué au Carbone radio-actif en position -2 sur le noyau pyrrolidinone, les niveaux sanguins se sont montrés plus élevés par le dosage isotopique que par le dosage chimique. L'excrétion urinaire est semblable par les deux méthodes. Les fèces contiennent 29% de la radioactivité administrée après 48 heures et 9% dans les 24 heures suivantes.

Huit chiens ayant reçu une dose de 20 mg/Kg. par voie intra-veineuse ont été sacrifiés 4 heures après l'injection ; le médicament est distribué dans tous les tissus, avec une légère prédominance dans le foie et les tissus graisseux. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est parallèle à celle du sang mais légèrement inférieure, par contre la concentration dans la bile est beaucoup plus importante que la concentration sanguine.

Bien qu'un certain nombre de métabolites du Doxapram aient été détectés dans l'urine des animaux d'expérience, il n'a pas été possible de démontrer la présence de Doxapram non modifié. Trois métabolites sont présents, deux sont identifiés, ce sont :

le 1 éthyl 4 (2 hydroxyéthyl amino éthyl) 3-3 diphényl 2 pyrrolidinone

et le 1 éthyl 4 (2 aminoéthyl 3-3 diphényl - 2 pyrrolidinone, des composés acides et neutres sont aussi présents et il semble que ce soient des composés à la fois libres et conjugués. Les études sur l'urine humaine montrent l'excrétion de métabolites similaires.

3/ ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

C'est sur le chien qu'a été faite l'étude du produit, car chez lui,

la réponse est beaucoup plus marquée que chez les autres espèces.

a - Généralités :

Chez le chien anesthésié au phénobarbital sodique, une dose de 1mg/kg., par voie intra-veineuse, de DOXAPRAM, entraîne une stimulation respiratoire et un effet vaso-presseur ; une dose de 5mg/kg. ou plus, une action corticale d'éveil. La réponse survient quelques secondes après l'injection intra-veineuse, sa durée et son intensité dépendent de la dose et de la vitesse d'injection.

Chez le chien non anesthésié, une dose intra-veineuse suffisante pour obtenir un effet vaso-presseur, entraîne une tachycardie sinusale. A fortes doses (80mg/kg. : ce qui représente une dose léthale), on a observé sur l'enregistrement électrocardiographique, des extra-systoles ventriculaires. De plus, on note une salivation, une élévation de la température, un tonus et une motilité exagérée du tractus urinaire et gastro-intestinal, une augmentation du débit urinaire et de l'excrétion sodée et chlorurée urinaire.

En dose unique excessive, le Doxapram produit, par voie intra-veineuse, une stimulation respiratoire marquée, suivie d'une augmentation significative du pH artériel de 0,2 - 0,3 unités.

b - effet sur l'électroencéphalogramme -

1mg/kg. de DOXAPRAM administré par voie intra-veineuse à un chien anesthésié au phénobarbital sodique augmente les ondes rapides de haut voltage en 30 secondes.

Après administration de 5mg/kg., les fuseaux induits par les barbituriques sont abolis pendant une courte période. L'éveil n'est obtenu qu'après l'administration d'une dose de 40mg/kg. Le médicament agit sélectivement sur les centres respiratoires ; des doses plus élevées stimulent d'autres parties du névraxe, il semble que le cortex soit la partie la plus résistante du système nerveux central à l'action du médicament.

c - effet sur le débit sanguin cérébral -

Cet effet est déterminé, chez des chiens anesthésiés, par l'utilisation d'un thermocouple placé sur le cortex. Au début, le médicament entraîne une augmentation de débit qui va de pair avec une élévation de la pression sanguine au niveau de l'artère fémorale ; puis, alors que la pression sanguine reste élevée, le débit cérébral diminue, ceci étant en rapport avec l'hypocapnie secondaire à la stimulation respiratoire.

Chez les chiens curarisés, sous ventilation artificielle, il n'y a pas d'hypocapnie et le débit sanguin cérébral reste élevé.

d - lieu et mécanisme d'action -

Il semble que le Doxapram stimule la respiration d'abord par un effet sur le tronc cérébral, puisque la section des nerfs n'abolit pas son action. Il semble que le produit agisse effectivement à ce niveau car une dose de 0,2mg/kg. seulement, entraîne une augmentation de l'activité électrique des centres respiratoires. Les autres parties du cerveau et de la moelle ne sont stimulées qu'à des doses plus élevées. Les expériences de circulation croisée ont démontré que le Doxapram agit principalement par stimulation directe des centres respiratoires. Il stimule plus faiblement les chémo-récepteurs carotidiens. L'effet stimulant périphérique est dû à la stimulation des chémo-récepteurs aortiques et peut être à d'autres chémo-récepteurs périphériques.

La réponse pressive du DOXAPRAM semble être due principalement à la stimulation des aires vaso-motrices du tronc cérébral et être induite par le système sympathico-surrénalien. Cette réponse pressive est déterminée par la surrénalectomie et les ganglioplégiques. La section spinale en C2 l'abolit.

Une perfusion intra-veineuse de Doxapram à des chiens entraîne une augmentation rapide et marquée des catécholamines dans le sang et les urines.

e - coefficient thérapeutique -

L'action convulsivante du Doxapram est moindre que celle des autres analeptiques chez les animaux non anesthésiés. Les rapports entre la dose convulsivante et la dose stimulante respiratoire sont les suivants :

DOXAPRAM : 70
BEMEGRIDE : 15
PENTETRAZOL : 4
PICROTOXINE : 2,5

Chez les animaux anesthésiés par les barbituriques, ce coefficient ne peut plus être établi car les convulsions ne peuvent être reproduites.

f - interaction avec d'autres médicaments -

Les effets dépresseurs respiratoires des barbituriques sont

antagonisés par l'effet stimulant respiratoire du Doxapram. De même, le Doxapram stimule la respiration chez le chien traité par le glutéthimide, mais l'animal n'est pas réveillé.

Chez les chiens et les chats, le Doxapram stimule la respiration déprimée par la morphine ou la péthidine.

De même ce produit stimule la respiration des chats et des chiens quand celle-ci est déprimée par des quantités importantes d'alcool éthylique.

Les antidépresseurs type I.M.A.O. potentialisent l'effet stimulant du Doxapram chez le chien.

La réponse respiratoire varie avec le degré de relaxation musculaire au moment où le Doxapram est administré ; il n'a pas d'action antagoniste vis à vis des myorésolutifs. Il antagonise les effets dépresseurs de la chlorpromazine et des tranquillisants sur les réflexes spinaux chez le chat non anesthésié.

4/ TOXICOLOGIE et TOLERANCE :

Les études toxicologiques ont été faites sur différents animaux : chien, rat, lapin ; l'administration du Doxapram a été, soit orale, soit intra-veineuse.

- chez le chien :

Un groupe de neuf chiens a reçu, per os, pendant 30 jours, des doses allant de 20 à 125 mg/Kg./jour.

Un autre groupe a reçu 20mg/Kg./jour, par voie intra-veineuse.

4 chiens sont morts dont 3 qui avaient reçu 125 mg/kg/jour, du produit.

Pour chaque dosage, les expérimentateurs ont noté : des tremblements, une augmentation de la salivation, de la sécrétion lacrymale, des vomissements, de la diarrhée, une stimulation de la respiration.

On n'a pas noté des modifications de l'héogramme ni des constantes biologiques sanguines et urinaires.

- chez le rat :

Quatre-vingts rats ont reçu pendant trente jours, le Doxapram par tubage gastrique aux doses de 40, 80, 160 mg/kg/jour.

L'hémogramme, les examens sanguins et urinaires n'ont pas montré de modification en rapport avec l'administration du produit. Aucun effet tératogénique n'a été retrouvé.

- chez le lapin :

Des études faites chez le lapin, les expérimentateurs (FOURNIER) ont pu conclure :

1/ Toxicité aiguë : la détermination de la dose toxique par méthode DL 50 par voie intra-veineuse a été effectuée chez le lapin d'après la technique de KARBET et BEHRENS ; elle est de 75 mg/kg, ce qui équivaut à environ 12 fois la D H M.

2/ Toxicité chronique : les essais ont été effectués chez le lapin par voie intra-veineuse pendant 30 jours, administration de 12 mg/kg/jour pour un lot de 24 mg/kg/jour, pour le second lot, soit 2 à 4 fois la posologie humaine maximale. Il n'a pas été constaté de mortalité imputable au traitement pendant l'expérimentation. Les examens hématologiques et biologiques sont strictement normaux, les examens macroscopiques et microscopiques ont révélé quelques anomalies isolées qui ne sont pas en rapport avec le produit administré. Les lapins ont grossi normalement.

Au total la DL 50 semble être la même pour différentes espèces (souris, rat, chien (adulte), chien (nouveau-né), chat). Par voie intra-veineuse, elle est d'environ 75 mg/kg, par voie orale est 4 fois plus élevée.

Tolérance locale :

Chez le lapin, après administration du produit par voie intra-veineuse, on a observé des scléroses après la 15ème injection ; elles sont constantes après la 30ème injection. Chez l'homme, le produit doit être administré strictement par voie intra-veineuse.

B/ - DONNEES CLINIQUES

Les études ont été faites chez l'homme dans cinq grands domaines :

- dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique.

- dans le traitement de la dépression respiratoire du nouveau-né.
- dans le traitement des comas médicamenteux.
- dans le choc et là, en même temps que les données cliniques chez l'homme, nous verrons les données expérimentales.
- en anesthésiologie.

1/ Utilisation dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique.

Le doxapram a été utilisé chez des malades atteints d'insuffisance respiratoire à des degrés variables.

Les causes en étaient diverses : Syndrome obstructif, fibrose pulmonaire, bronchite chronique, carcinome bronchique et enfin dépression respiratoire aiguë des pulmonaires chroniques.

a/ Etude de la ventilation et des gaz du sang artériel, avant et après une perfusion de Doxapram, de Réméfline, d'aminophylline ou d'un placebo selon une méthode de double aveugle (LAXENAIRE et Coll.).

L'étude comparative a été faite avec la Réméfline qui passe pour un des analeptiques respiratoires majeurs, et avec l'aminophylline qui passe pour un analeptique respiratoire de valeur. Le quatrième groupe de malades recevait une perfusion de placebo.

L'étude a porté sur 45 malades bronchitiques chroniques et a été faite avec le métabographe de Fleisch, où l'apport d'oxygène se fait automatiquement pour maintenir le taux d'oxygène dans le circuit égal à celui de l'air ambiant. Le gaz carbonique est absorbé par de la potasse liquide.

Les auteurs ont fait un enregistrement direct et continu, par unité de temps :

- du volume courant.
- de la fréquence ventilatoire
- du débit ventilatoire V'
- de la production de gaz carbonique : $V'Co_2$
- de la consommation d'oxygène $V'O_2$
- du quotient respiratoire R.
- de la ventilation alvéolaire $V'A$ calculée selon l'équation de ROSSIER

qui équivaut à la clearance du Co_2 :

$$V'A = \frac{V'Co_2 \text{ (BTPD)}}{Pa \text{ Co}_2 \text{ (BTPS)}} \times 0,863$$

L'étude se fait chez un malade à qui on a expliqué les modalités de la mesure, dans le calme, sans anxiété.

Les prélèvements sont faits au niveau de l'artère humérale. On fait tout d'abord ventiler le malade pendant 10 minutes ; on fait alors un premier prélèvement : la $P.\text{Co}_2$ est déterminée par la méthode d'Astrup, le pH avec une microélectrode de verre, le Co_2 total est calculé à partir de l'équation de HENDERSON-HASSEBALCH. Le malade est ensuite débranché de l'appareil et reçoit une perfusion de Sérum glucosé isotonique 250 ml., soit :

- simple.
- avec 200 mg de Doxapram.
- avec 8 mg de Réméfline.
- avec 750 mg. d'Aminophylline.

Cette perfusion passant en une heure, on fait alors un nouveau prélèvement artériel et un nouvel enregistrement de la ventilation pendant 10 minutes.

Avec le Doxapram :

- la ventilation alvéolaire augmente de façon significative.
- le débit ventilatoire augmente peu.
- le quotient respiratoire augmente, et ceci aux dépens d'une augmentation de l'élimination de Co_2 , puisque la consommation d'oxygène n'est pas modifiée.
- la $P.\text{Co}_2$ a diminué, la $P.\text{O}_2$ a augmenté de même que le pH.

L'amélioration porte sur le rapport Ventilation/Perfusion, ce qui est très important chez le bronchitique chronique en état de dépression respiratoire, pouvant s'expliquer par la stimulation de la toux, l'augmentation des excrétions de l'arbre bronchique et par l'action sur la circulation pulmonaire.

- Etude comparative :

D'après les travaux faits dans le Service du Professeur SADOUL, l'efficacité du Doxapram est à peu près comparable à celle de la Réméfline.

L'aminophylline n'a entraîné aucune variation significative des paramètres ventilatoires et, pour les gaz du sang, seul le pH est augmenté. La perfusion placebo a entraîné une diminution de $p\text{CO}_2$, le débit ventilatoire et la ventilation alvéolaire n'étant pas modifiés; ce qui incite à la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats.

b/ Etude du travail ventilatoire avant et après perfusion du Doxapram.

Elle se fait par enregistrement, simultané et continu, au cours de la ventilation, des variations de volume et de la pression intra-oesophagienne (identique à la pression intra-thoracique).

Elle permet de mesurer les résistances élastiques pulmonaires et le travail dynamique lié aux résistances dynamiques intra-pulmonaires. Ce travail, fait par SADOUL et Coll., permet de mesurer l'élastance $\frac{d'P}{d'V}$ et la compliance pulmonaire $\frac{d'V}{d'P}$ en litre/Cm d'eau.

Les malades étudiés étaient des insuffisants respiratoires de moyenne gravité, sans spasme bronchique notable cliniquement, leur $p\text{CO}_2$ était supérieure à 53 mm Hg., ils n'avaient pas reçu d'analeptique respiratoire depuis au moins 24 heures.

Deux mesures ont été faites avant et immédiatement après une perfusion de 250 cc. de glucosé isotonique contenant 200 mg de Doxapram passée en une heure.

Sur 10 malades :

- chez quatre, on a noté une hyperventilation et une augmentation modérée du travail ventilatoire.
- chez quatre autres, la stimulation par analeptique est contre-indiquée : le travail par litre ventilé augmente dans des proportions allant de 40 à 53%, le rendement du travail ventilatoire est faible.
- chez deux, on a seulement noté une augmentation de fréquence.

c/ Etude de l'influence du traitement prolongé par le Doxapram chez des insuffisants respiratoires chroniques et décompensés.

L'étude a porté sur 29 malades hospitalisés dans le Service du Professeur SADOUL pour décompensation d'insuffisance respiratoire.

Le Doxapram était administré par voie intra-veineuse, en perfusion, à raison de 100 mc/Heure ; la dose variant de 3,5 à 7 mg/Kg. de poids.

Globalement, malgré un cas d'aggravation, quatre résultats nuls et les interruptions précoces du traitement pour intolérance :

- la p.Co₂ a diminué de 20%
- En ce qui concerne la saturation oxyhémoglobinée, l'amélioration est moindre en moyenne.

- L'augmentation de pH est significative, mais la moyenne reste dans la zone acide par rapport aux valeurs normales du pH artériel.

Il est résulté des études, que :

- si le Doxapram est efficace, l'amélioration nette se manifeste après 48 heures de traitement.

- c'est fréquemment, après 3 à 4 jours de traitement que les résultats maxima sont atteints. L'oxygénothérapie associée à des doses suffisantes de Doxapram n'a qu'une influence bénéfique sur les gaz du sang.

Au total, il semble que, s'il ne s'agit pas d'un trouble de la mécanique ventilatoire, si les voies respiratoires sont libres, l'utilisation d'un analeptique respiratoire permettra vraisemblablement de corriger l'hypoxémie en augmentant la tolérance du malade à l'oxygène.

L'emploi d'un stimulus pharmacologique pouvant empêcher l'hypoventilation pulmonaire pendant l'administration d'oxygène paraît justifié.

La meilleure indication se trouve dans les périodes de décompensation des malades chroniques, afin de pallier à l'acidose respiratoire et à la carbonarcose, tout en augmentant la tolérance à l'oxygène.

La méthode préférée d'administration est la perfusion intra-veineuse continue. On observe une réponse dans les cinq minutes suivant le début de la perfusion, le débit étant de 2 à 4 mg/minute. L'action se poursuit encore, environ vingt minutes, après l'arrêt de la perfusion.

Les effets secondaires sont :

- des troubles digestifs :
 - nausées, vomissements,
 - inappétence,
 - diarrhée.
- des troubles neuro-psychiques :
 - céphalées,

- lipothymies,
- vertiges,
- tremblements,
- nervosité,
- somnolence paradoxale après les perfusions.
- des troubles vaso-moteurs :
 - palpitations, tachycardie,
 - élévation de la pression artérielle,
 - hypersudation,
 - enfin des malades ont signalé une sensation d'oppression thoracique en fin de perfusion.

2/ Utilisation dans le traitement des comas médicamenteux :

C'est un problème complexe. Il faut, non seulement faire le diagnostic et traiter le malade jusqu'à son réveil, mais surveiller l'apparition des complications surtout cardiaques ou pulmonaires qui prèvent le plus lourdement le pronostic.

Pour ceux qui utilisent un analeptique respiratoire, le Doxapram ne peut être considéré que comme un adjuvant des mesures thérapeutiques essentielles : rétablissement de la liberté des voies aériennes, contrôle de la tension artérielle, hydratation pour assurer une diurèse convenable, prévention de l'atélectasie et de la pneumonie de déglutition.

Le Doxapram a été utilisé par injection intra-veineuse de 1 à 2mg/Kg. répétée après des intervalles de 5 à 10 minutes suivant la réponse du malade, pendant 20 minutes. Après cette dose initiale, la dose d'entretien a été administrée par des injections intra-veineuses multiples ou en perfusion continue.

La méthode la plus favorable semble être celle des injections intra-veineuses répétées approximativement toutes les heures, à des doses calculées en fonction de la réponse du malade, de façon à rétablir les réflexes de toux et de déglutition, et à maintenir la respiration et la pression artérielle à des niveaux satisfaisants.

Il semble qu'il ne faut pas dépasser la dose totale de 24mg/Kg. en 24 h. pendant une période qui n'excède pas 2 jours.

Bien que le Doxapram n'ait pas été administré dans ce but, on a noté une amélioration de la conscience. De plus, par les mouvements respiratoires profonds qu'il permet d'obtenir, il réduit l'incidence des complications pulmonaires comme l'atélectasie et la pneumonie.

Au total, le Doxapram ne peut se substituer ou remplacer les mesures d'urgence et les techniques de réanimation, mais c'est un adjuvant qui peut servir d'appoint dans le traitement du malade déprimé.

3/ Utilisation dans le traitement de la dépression respiratoire du nouveau-né

Chez le nouveau-né, la première respiration met fin à l'atélectasie pulmonaire, demande un effort supérieur à l'effort respiratoire habituel. Son déterminisme est encore inconnu, cette ampliation thoracique entraîne des modifications circulatoires. Le réseau capillaire intra-pulmonaire se déploie et crée un appel de sang vers l'artère pulmonaire, d'où des modifications de pression et oblitération du canal artériel, fermeture du trou de Botal et de la veine ombilicale.

De toute manière, il existe une période d'anoxie inévitable dans les 10 minutes qui suivent la naissance avec une acidose maximale à la 10ème minute de la vie. C'est pourquoi il faut bien surveiller ce nouveau-né car, si tout peut bien se passer, il peut aussi s'établir un cercle vicieux avec augmentation des résistances pulmonaires, réouverture des shunts, nécessitant un traitement d'urgence.

En clinique, environ un tiers de la mortalité infantile survient dans les premières 24 heures de la vie et l'insuffisance respiratoire est la cause majeure des cas mortels.

Les causes possibles de l'anoxie anoxénique sont fœtales ou néonatales ; ces nouveaux-nés présentent des degrés divers de détresse respiratoire allant de l'hypopnée à l'apnée.

Une étude a été faite au Cook County Hospital-Chicago sur des enfants nés par césarienne et d'autres nés par les voies naturelles.

- Enfants nés par césarienne :

Apnéiques après intubation, ventilation, massage cardiaque externe si nécessaire, on a injecté du Doxapram en intra-musculaire profond à la dose de 5mg. et 5 minutes après l'AGPAR a été noté.

Les auteurs ont conclu que le Doxapram était capable d'induire une respiration spontanée chez le nouveau-né en apnée, si le centre respiratoire peut répondre.

- enfants nés par les voies naturelles :

Restant apnéiques après intubation, ventilation et massage cardiaque externe si nécessaire ; si, après 3 minutes, il n'y a pas de respiration spontanée, on injecte 2mg/Kg. de Doxapram en intra-musculaire profond (l'étude a été faite par la méthode de double aveugle, un autre groupe d'enfants recevait 2mg/Kg de sérum physiologique).

Les auteurs concluent que le Doxapram peut être utile, associé aux autres manoeuvres de réanimation, entre la naissance et le moment où on dispose de tout l'équipement pour ventiler l'enfant.

4/ Utilisation comme adjuvant dans le traitement du choc :

Un travail a été fait au COOK COUNTY HOSPITAL-CHICAGO (Illinois). Les auteurs ont étudié, chez des sujets anesthésiés, la réponse au Doxapram, au cours d'une anesthésie ou dans les suites immédiates.

Ier cas : Effet du Doxapram en post anesthésiologie sur la tension artérielle, chez un sujet non choqué :

Hystérectomie totale chez une femme de 32 ans, normovolémique, normotendue. Anesthésie conduite au protoxyde d'azote-oxygène-Halothane pendant 90 minutes ; 100 minutes après l'induction, alors que la femme n'a pas reçu de Gallamine depuis plus d'une heure, que le pouls et la TA sont stables à 80 et 110-70, on injecte 2mg/Kg. de Doxapram par voie intra-veineuse. On note une réapparition immédiate de la ventilation spontanée et une augmentation de la pression artérielle qui passe de 110-70 à 130-80 ; le pouls de 80 à 90.

2ème cas : Effet du Doxapram chez un malade en état de choc.

- malade de 70 ans, opéré pour un carcinome du plancher de la bouche, amaigri ; sa TA normale est de 140-90 ; après prémédication et à l'arrivée en salle d'opération : TA à 110-60 ; pouls à 85. 15 minutes après l'induction sous Penthiobarbital Succinyl Choline, puis relais au protoxyde d'azote, oxygène-Halothane, et sous perfusion de Ringier Lactate : la TA chute à 40-25mm Hg., le pouls s'accélère (100). Une injection de Doxapram de 2mg/Kg. est

alors faite. En 15 minutes, la TA remonte à 140-70, le pouls revient progressivement à la normale et ces deux paramètres se maintiennent à cette valeur pendant toute l'intervention.

3ème cas : Malade de 73 ans, prothèse de Moore pour nécrose aseptique de la tête fémorale, sous rachi-anesthésie. L'intervention est longue et difficile, au retour au lit, la TA est à 100-60 mm Hg. ; le pouls à 92.

Dans l'heure suivante, la TA chute à 50-0, pendant que le pouls passe de 92 à 120. Les auteurs américains passent alors 1.000 ml. de Ringer Lactate plus 1.000 ml. de Glucosé à 5%. La TA remonte à 90 mm Hg. pour rechuter immédiatement, malgré un flacon de sang de 500 ml. passé en 15 minutes. Ces mêmes auteurs ont alors injecté de la Chlorpromazine (7,5mg), au malade pour confirmer l'origine hypovolémique de cette chute tensionnelle. La TA est de nouveau à 50 mm Hg. Ils injectent alors 1mg/Kg. de Doxapram. La TA remonte à 110-90 et au bout de 30 minutes, quand l'hypovolémie est affirmée par la détermination de la masse sanguine, les auteurs font passer un second flacon de 500 ml. de sang. Il n'y a pas de remontée tensionnelle ; la tension artérielle remontera 5 minutes après une nouvelle injection de 1mg/Kg de Doxapram et se maintiendra à 120-70mm.Hg.

Ces auteurs ont alors étudié la réponse hémodynamique d'un adulte bien portant, au repos, et non anesthésié.

L'injection de Doxapram entraîne :

- une augmentation de la pression artérielle.
- une augmentation de la fréquence cardiaque.
- une augmentation du débit cardiaque.
- une diminution des résistances périphériques.
- une augmentation du travail du ventricule gauche et du travail cardiaque.

Pour tenter de montrer l'action du Doxapram au cours du choc, ils ont étudié l'action du Doxapram chez le chien normovolémique et chez le chien hypovolémique par saignée.

Chez l'hypovolémique, on note :

- une chute du débit cardiaque.
- une chute de la pression artérielle.
- une diminution de la pression veineuse Centrale.
- une augmentation des résistances périphériques, systémiques et pulmonaires.

L'injection de Doxapram entraîne :

- une élévation du débit cardiaque.
- une élévation de la tension artérielle.
- une augmentation de la pression Veineuse Centrale.
- une diminution des résistances périphériques.

L'effet immédiat semble dû à l'action pharmacologique directe de la drogue, cependant que la réponse prolongée résulte de la correction physiologique de l'hémorragie (première phase du choc).

Le débit cardiaque augmente chez le normo et l'hypovolémique mais plus chez l'hypovolémique, de même la variation des résistances périphériques systémiques et pulmonaires est plus marquée chez l'hypovolémique que chez le normovolémique.

Comme les échanges respiratoires et les troubles de l'hémodynamique pulmonaire sont les problèmes majeurs du choc hypovolémique et comme le Doxapram agit sur eux, on peut lui attribuer l'apparent bénéfice s'il est utilisé précocement dans les états de choc.

De même WARD a pris deux groupes de vingt chiens anesthésiés au penthio-barbital ; on effectue sur chaque chien une saignée pour faire chuter la TA de 30 à 40 mm.Hg en 15 minutes. Quand la TA est stable, on injecte à chaque chien du 1er groupe du Doxapram, à chaque chien du 2ème groupe le même volume de sérum physiologique. 4 heures après on réinjecte le sang prélevé à ces animaux :

- Pour ceux qui ont reçu du Doxapram, la survie est de 90%.
- Pour ceux qui ont reçu du sérum physiologique, la survie n'est que de 30%.

Il est permis de penser que le Doxapram vaut se révéler utile dans le traitement du choc à la période de la réversibilité.

5/ Utilisation du Doxapram en post-anesthésie :

Des travaux ont été effectués dans le Service du Professeur DELEUZE concernant des observations cliniques et des signes biologiques. La période réveil a été étudiée selon la classification de JOUVET, modifiée, qui est divisée en trois stades :

- Stade des réflexes : cornéens, ciliaires, de déglutition. Ils sont, soit lents et facilement épuisés, soit vifs et reproductibles.

- Stade I-A : Réactions à la douleur :

Par exemple, la manoeuvre de Pierre MARIE et FOXX (compression du facial sur la branche montante du maxillaire), équivaut à la douleur de l'incision cutanée.

- Stade I-B : Réactions auditives :

Le sujet somnolent, ouvre les yeux à l'appel de son nom, répond aux ordres sur simple commandement.

- Stade II-A : Réponses verbales ou gestuelles à des questions simples (exemple : le sujet peut dire son nom).

- Stade II-B : L'opéré répond aux questions, est capable de raisonnement ; il n'y a pas de désorientation spatiale.

Sur le plan ventilatoire, les auteurs ont noté l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires au spirographe de CARA,

sur le plan circulatoire, ils ont surveillé le pouls et la TA, avant, pendant, et après l'injection de Doxapram.

Enfin, ont été étudiés les gaz du sang artériel : pO₂, pCO₂, pH et la tolérance générale du produit.

L'étude sur la vigilance, les fonctions respiratoires et circulatoires a porté sur 75 cas.

La répartition clinique a été faite selon plusieurs critères :

- les uns tenant à l'opéré :

âge : 29 avaient plus de 60 ans.

risque opératoire : près de 25% représentaient un mauvais risque.

- d'autres tenant au type d'intervention chirurgicale :

35 subissaient des interventions abdominales.

- enfin, les cas ont pu être distingués selon les types d'anesthésie :
anesthésie inhalatoire

association Penthiobarbital-agents inhalatoires.

Penthiobarbital analgésiques - agents inhalatoires.

Penthiobarbital-Analgésiques - Curares -agents inhalatoires.

Neuroleptanalgesie.

Les sujets ont reçu 1mg/Kg. de Doxapram par injection IV par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion.

Dans 50% des cas, les sujets ont reçu cette dose unique : l'autre moitié a reçu une ou deux autres injections dans les trois à dix minutes. La dose totale injectée ne dépassant jamais 2mg/kg.

Dans tous les cas, les auteurs ont noté avant et après l'injection :

- l'état de conscience.

le rythme respiratoire et le volume courant.

le pouls et la TA.

Un chronomètre était déclenché lors de l'injection pour noter le temps de latence entre celle-ci et la réponse.

Dans un certain nombre de cas, ont été notés, de plus : les gaz du sang artériel, enregistrement graphique de la respiration.

Les résultats de ces auteurs sur la vigilance, la respiration, la fonction circulatoire, ont été les suivants :

1/ sur le plan de la vigilance :

La réponse d'éveil ne s'installant qu'après environ 1 minute 30 secondes, il n'a été tenu compte que des résultats obtenus trois minutes après l'injection

Si le niveau de vigilance progresse d'un stade et demi, le résultat est très bon.

Bon s'il progresse d'un stade.

Médiocre s'il ne progresse que d'un demi stade.

nul si le Doxapram est sans effet.

2/ sur la ventilation :

Entre l'injection et la réponse, le temps de latence est très court de 5 à 15 secondes, ce qui permet de penser que le produit agit lui-même et non par un métabolite.

Est qualifié de très bon, l'accroissement moyen supérieur à 25% du volume respiratoire/minute calculé sur les trois minutes suivant l'injection.

de bon, l'augmentation de 11 à 25% du volume respiratoire/minute.

de médiocre si l'augmentation est de 0 à 10%

de nul si l'injection de Doxapram n'entraîne pas d'augmentation.

3/ sur le plan circulatoire :

Le résultat est bon si le chiffre de la TA redevient identique à celui de la période pré-opératoire.

La tolérance locale et générale a toujours été excellente.

l'effet respiratoire est bon dans 2/3 des cas, constant dans tous les autres.

l'effet tensionnel n'a été remarqué que dans 1/5 des cas seulement, En ce qui concerne le réveil :

Plus le sommeil est profond avant l'injection, moins celle-ci est efficace ; si on est au Stade I avant l'injection, celle-ci entraîne un réveil complet dans 50% des cas. Cette réponse n'est pas fonction de l'âge, de l'état de l'opéré, ni du type d'intervention.

Par contre, le Doxapram n'a pas d'action antagoniste de l'apnée ou de l'hypoventilation des morphinométiques ou de la décurarisation incomplète.

Il entraîne une réponse atténuée si le sujet a reçu, moins de 10 minutes avant, des tranquillisants hypotoniques, tel le DIAZEPAM.

Il n'a jamais été noté de réendormissement dans les minutes ou les heures qui ont suivi l'injection de Doxapram.

Des effets secondaires ont été remarqués :

dyspnée avec angoisse, agitation due à la perception de la douleur, frisson avec tremblement. La proportion des effets secondaires augmente lorsque le niveau de conscience est élevé lors de l'injection.

Pour ces auteurs, les indications du Doxapram en anesthésiologie sont les suivantes :

- 1/ Le sujet dont les réflexes sont réapparus mais qui tolère mal la présence d'une canule oro-pharyngée, alors que son niveau de vigilance ne lui permet pas d'assurer la liberté des voies aériennes, le Doxapram permet de sortir rapidement de la phase d'excitation.
- 2/ Après cette indication privilégiée : intérêt du produit pour combattre la dépression ventilatoire post-anesthésique, qui, de plus, a permis dans certains cas, de hâter la reprise de la respiration après ventilation mécanique.
- 3/ Enfin, il possède une action analeptique circulatoire par son effet direct ou indirect sur le retour veineux et l'hémodynamique cardiaque.

Les contre-indications sont :

1/ La narcose trop profonde au-delà du plan I du Stade chirurgical, car le Doxapram risque de précipiter l'opéré dans la phase d'excitation du réveil.

2/ A l'inverse chez un opéré trop réveillé, l'injection intra-veineuse directe est trop brutale et mal tolérée.

3/ L'état convulsif et la comitialité :

L'hypertension artérielle sévère en raison de l'action analeptique cardiovasculaire du produit, les sujets traités antérieurement par les I.M.A.O.

CONTRIBUTION PERSONNELLE

A L'ETUDE DU

CHLORHYDRATE de DOXAPRAM

Nous nous sommes limités à l'étude des effets ventilatoires du Chlorhydrate de DOXAPRAM en période post-anesthésique. Notre but a été de mesurer ces effets grâce à l'enregistrement capnographique continu et à l'étude des gaz du sang et du pH artériels.

Pour chaque patient, nous avons décidé de voir quel était le retentissement ventilatoire de l'injection d'une dose unique de 1mg/kg (préconisé par la majorité des auteurs) et d'essayer de reproduire le même effet à l'aide d'une perfusion de chlorhydrate de DOXAPRAM, de manière à prolonger une action que nous savions de courte durée.

CHOIX des MALADES :

Notre travail porte sur 12 cas. Volontairement nous n'avons pas tenu compte du type d'intervention pas plus que de sa durée.

Nous n'avons pris en considération ni le type d'anesthésie, ni l'âge des patients.

Nous avons seulement écarté les sujets porteurs d'une tare ventilatoire ou cardio-circulatoire.

Toutes nos expériences se sont déroulées pendant la première heure suivant le retour au lit des malades, c'est-à-dire sur des sujets parfaitement réveillés, possédant tous leurs réflexes et ventilant spontanément à l'air ambiant.

Un seul patient (observation n° 1) n'avait pas subi d'anesthésie générale.

TECHNIQUES D'ETUDE :

- Surveillance clinique : de la pression artérielle, du pouls, du degré de vigilance. Nous avons noté les signes cliniques susceptibles de présenter un intérêt ; chez deux malades, nous avons mesuré la pression veineuse centrale.

- Enregistrement Capnographique :

Nous avons utilisé un matériel BECKMAN comportant les éléments suivants :

- un analyseur rapide de CO_2 modèle L B I.
- un amplificateur permettant la lecture directe.
- un linéariseur,
- une pompe permettant de prélever en continu un échantillon de gaz au niveau des voies aériennes supérieures (débit réglé à 50ml/minute).
- un enregistreur graphique à vitesse de déroulement variable.

Le montage est le suivant :

cf-schéma page suivante,

Avant et après chaque expérience, l'analyseur de CO_2 est étalonné: le zéro avec l'air ambiant, le point le plus haut avec un gaz étalon contenant une concentration connue de CO_2 .

- Mesure des gaz du sang et du pH artériels :

De manière à éviter les modifications liées à la ponction artérielle les prélèvements d'échantillons sanguins ont été effectués par l'intermédiaire d'une aiguille avec mandrin mise en place dans l'artère humérale au début de chaque étude.

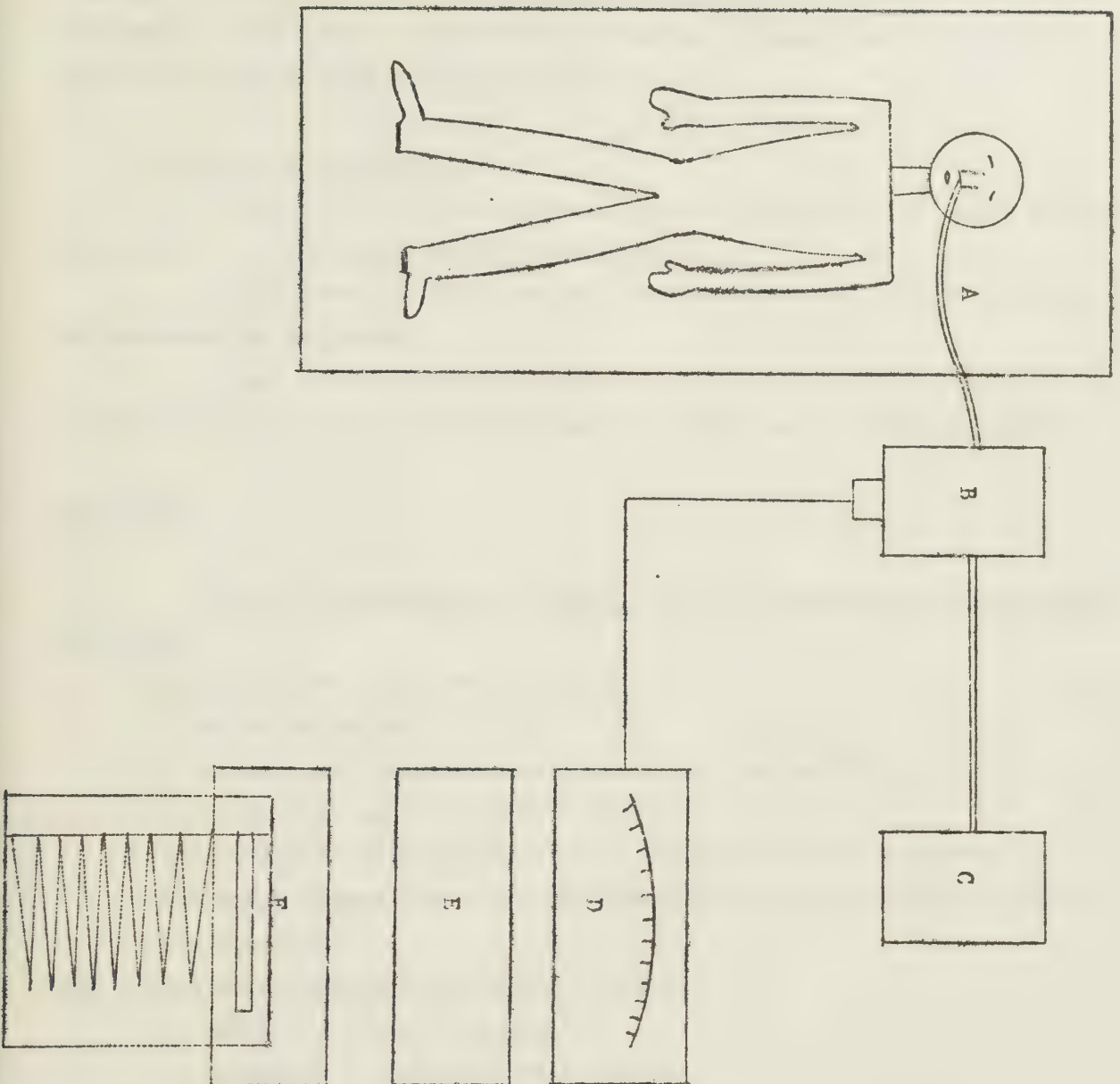
Les prélèvements ont été faits sur seringue étanche préalablement héparinée.

Les mesures ont été réalisées par le Docteur ZAOUÏ dans les 5 minutes suivant le prélèvement, avec un DL METER, modèle 113, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Précision 1 p. 100 sur l'ensemble de l'échelle.
- Reproductibilité = pH + ou - 0,005 unité
Pa CO_2 + ou - 0,5 mm Hg
Pa O_2 1 p. 100
- Amplificateur : Impédance d'entrée : 10^{14} Ohms.
Courant de sortie : 10^{-13} A.
- Bain thermostabilisé à 37°
- Contrôles effectués au VAN SLYKE.

DEROULEMENT DE NOTRE ETUDE :

- Dans un premier temps : (observations numéros 1-2-3-4), nous nous sommes contentés de l'enregistrement capnographique. Il nous a permis d'avoir



A Sonde nasale

B Analyseur de CO₂

C Pompe

D Amplificateur

E Linéariseur

F Enregistreur graphique

une idée de la vitesse d'action et de la durée d'action d'une injection de 1 mg/kg. de DOXAPRAM. De l'étude capnographique, en raison des résultats constants, stéréotypés, nous avons pu déduire le moment auquel devrait être effectué le prélèvement d'échantillon sanguin.

- Dans un second temps :

- Nous avons réalisé des mesures des gaz du sang et du pH artériels en fonction des renseignements capnographiques.

- Nous avons étudié l'effet d'une seconde injection de 1 mg/kg. de chlorhydrate de DOXAPRAM.

- Nous avons pu, en nous basant sur la capnimétrie, calculer la posologie d'une perfusion reproduisant les effets de l'injection unique.

RESULTATS :

- Nous présentons tout d'abord les 12 observations que nous avons réalisées.

Dans chaque cas, nous avons noté :

- l'âge et le poids.
- la nature de l'intervention chirurgicale et sa durée.
- les modalités de l'anesthésie générale.
- les modalités d'administration du chlorhydrate de Doxapram.
- les temps auxquels ont été pratiqués les mesures des gaz du sang et les résultats.

Sur chaque enregistrement graphique, figurent :

- le temps (de droite à gauche).
- le moment de l'injection de Doxapram.
- la durée des perfusions et la quantité de drogue perfusée.
- le moment de prélèvements d'échantillons sanguins et les résultats.
- les chiffres de la pression artérielle, du pouls, de la pression veineuse centrale quand elle a été mesurée.

- Dans une seconde partie, nous analysons ces résultats :

Effet d'une dose unique de 1 mg/kg. :

- Maximum d'action.

- Durée d'action.
- Action sur les gaz du sang et le pH artériels.

- Effet d'une perfusion :

- Calcul de la dose en mg/kg/minute. nécessaire pour reproduire l'effet ventilatoire de la dose unique.

OBSERVATIONS

OBS. 1 - M. NEU

Malade ayant subi 10 jours auparavant une gastrectomie totale pour néoplasme.

- injection test chez un sujet conscient d'une dose de 1 mg/kg. de DOXAPRAM
- Maximum d'action obtenu en 36"
- Durée d'action : 6 minutes.

COMMENTAIRE :

L'injection de 1 mg/kg. de Doxapram a été suivie d'une hyperventilation très nette cliniquement et bien objectivée par le cannoigramme avec poussée hypertensive (la TA passe de 12 à 18 de maximale), dyspnée, malaise, sensation de chaleur dans tout le corps, symptômes qui disparaissent quand cesse l'action de Doxapram.

OBS. 2 - Me VAD Judith 74 ans

Intervention : HERNIE ETRANGLEE - RESECTION DU GRELE.

Prémédication : 45' avant l'intervention : HYDROXYZINE

ATROPINE : 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 2,5% : 80 mg.

GALLAMINE : 112 mg.

PETHIDINE : 85 mg.

Intubation. Ventilation contrôlée : N₂O 6l.

O₂ 4l.

TA : 15 Pouls : 100

Durée : 2 h.

DOXAPRAM :

Etude capnographique :

Dose unique : 1 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 12".

Durée d'action : hyperventilation ++++ pendant 1', puis hyperventilation ++ enregistrée pendant 15' et qui persistera cliniquement.

COMMENTAIRE :

Il s'agissait d'une contre-indication théorique du Doxapram (hypertension, 74 ans, éthylisme chronique). L'injection de Doxapram a été suivie d'une hyperventilation très marquée, d'un réveil explosif et d'une élévation tensionnelle. L'agitation psychomotrice sans désorientation a cédé à l'injection intramusculaire de DIAZEPAM faite à la 10ème minute.

DOXAPRAM

POULS
PRESSION ARTERIELLE

DIAZEPAM 10 mg

AGITATION ++++

110
18

REVEIL +++
SUEURS

110
18

REVEIL +++

18.5

112
15.5

65 mg

M^{me} VAD J 74 ans 65 kg

10'

5'

OBS. 3 - Me TZO 31 ans 35 kg.

Intervention : Occlusion sur bride. Pas de résection.

Prémédication : ATROPINE 0,25 mg. IV sur table.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 2,5% : 50 mg.

GALLAMINE : 96 mg.

PETHIDINE : 60 mg.

Ventilation contrôlée : INTUBATION

TA : I3 Pouls : I00

Durée : 1h40'.

DOXAPRAM :

Etude capnographique.

Dose unique : 0,6 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 50"

Durée d'action : 3 minutes.

PERFUSION : 400 mg. en 50' soit 0,23 mg/kg/minute.

Pour obtenir un effet moitié de la dose unique.

DOXAPRAM

FIN
PERFUSION

POULS

PRESSION ARTERIELLE

11

120
12

100
12

44.5

112
115

100
12

400mg
500 ml

20mg

20mg

90' 80' 70' 60' 50' 40' 30' 20' 10' 0'
Mme TZO... 31 ans - 35 kg

OBS. 4 - M. NON Gilles 26 ans 98 kg.

Intervention pour kyste de la VEINE FEMORALE

Prémédication : 45' avant l'intervention PETHIDINE : 50 mg.
PROMETHAZINE : 50 mg.
ATROPINE : 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 5% 105 cg.
D. TUBO CURARINE 22,5 mg.
DEXTROMORAMIDE 5,5 mg.
XYLOCAINE 50 cg.

Intubation - ventilation contrôlée N₂O O₂

durée : 3 h.

TA : 15 Pouls : 90

DOXAPRAM :

Etude capnographique

Dose unique 1 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 15"

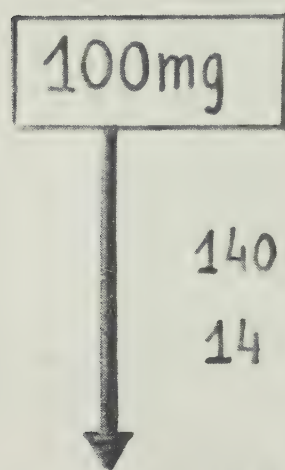
Durée d'action : 2'45"

PERFUSION : 400 mg. en 10' soit 0,4 mg/kg/minute.

COMMENTAIRE :

L'effet du Doxapram se poursuit après l'arrêt de la perfusion et est encore net 16' après, moment de l'arrêt de l'enregistrement capnographique.

OXAPRAM



DULS
PRESSION ARTERIELLE

120
16

140
14

3'

2'

1'

0

9-10-70 M^r NON... G. 26 ans 98 kg

DOXAPRAM

POULS

PRESSION ARTERIELLE 17

FIN
PERFUSION

120

17

400mg
G 5% 250ml

100

15

25'

20'

15'

10'

5'

29-10-70

Mz. NON G. 26 ans 98 kg

OES. 5 - Me CAF 79 ans 50 kg.

Intervention : Iléosigmoïdostomie + gastrostomie pour néoplasme du Colon droit.

Prémédication : 45' avant l'intervention : HYDROXYZINE

AMINOPHYLLINE : 1 ampoule

ATROPINE : 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 30 cg.

GALLAMINE 60 mg.

DEXTROMORAMIDE 4 mg.

INTUBATION - Ventilation contrôlée

TA = I3

Durée : 1 h. 15'.

DOXAPRAM :

1ère perfusion : 53 mg. en 2'30", c'est-à-dire 0,42mg/kg/minute.

On arrête la perfusion au moment de l'effet maximum.

Fin de l'action du Doxapram 1'30" après l'arrêt de la perfusion.

2ème perfusion : 150 mg. en 8' c'est-à-dire 0,37 mg/kg/minute.

gaz du sang :

1' avant la perfu-
sion
à la 8ème minute
de perfusion

Pa O ₂	PaCO ₂	PH
65	34	7,52
70	28,5	7,58

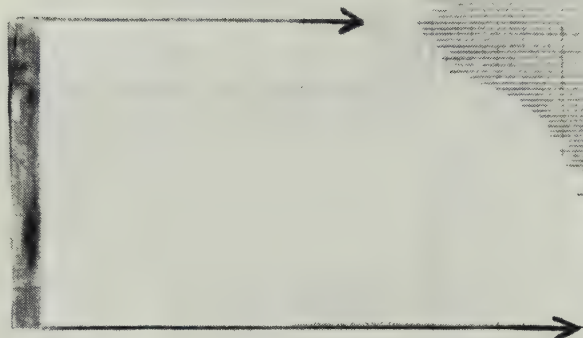
8,57

14-10-70

Mme. CAFF... 79 ans 50 kg

53 mg

DOXAPRAM (PERFUSION)



0%

10' 9' 8' 7' 6' 5' 4' 3' 2' 1' 0

14-10-70 M me CAFF... 79 ans 50 kg

DOXAPRAM (PERFUSION)

150 mg

PO₂
PCO₂
pH

70
28,5
7,58

65
34
7,52

15'

10'

5'

0

OPS. 6 - M. NOE Jacques 55 kg.

Intervention : Sympathectomie thoracique chez un éthylique fumeur.

Prémédication : 45' avant l'intervention : PETHIDINE 50 mg.
PROMETHAZINE 50 mg.
ATROPINE 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 95 cc.
D. TUBO-CURARINE 25 mg.
PETHIDINE 100 mg.

Intubation - ventilation contrôlée $N_2O = 6l$, $O_2 = 4l$.
TA : 15
Durée : 2 h.

DOCAPRAM

Etude capnographique

- 1ère dose unique 1 mg/kg.
Maximum d'action obtenu en 54".
Durée d'action : 3'25".
- 2ème dose unique : Maximum d'action : 60".
Durée d'action : 4'.

gaz du sang :

2' avant l'injection n° 2

1'20" après " "

4'36" " "

Pa O ₂	Pa CO ₂	PH
58	40	7,38
62	35,5	7,43
60	37	7,41

Perfusion = 200 mg. en 6' soit 0,6 mg/kg/minute.

L'effet maximum est obtenu en 1'30". Le rythme de perfusion est maintenu.

ORS. 6 (suite)

gaz du sang :

1' avant perfusion

6'25" après le début de la perfusion

13' après le début de la perfusion

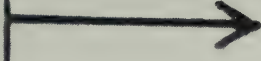
PO ₂	P _{Co₂}	PH
61	37	7,41
66	32	7,46
65	36	7,44

COMMENTAIRES :

Fin de l'action du Doxapram, 2 minutes après l'arrêt de la perfusion et retour au niveau antérieur.

DOXAPRAM

55 mg



4'

3'

2'

1'

27-10-70

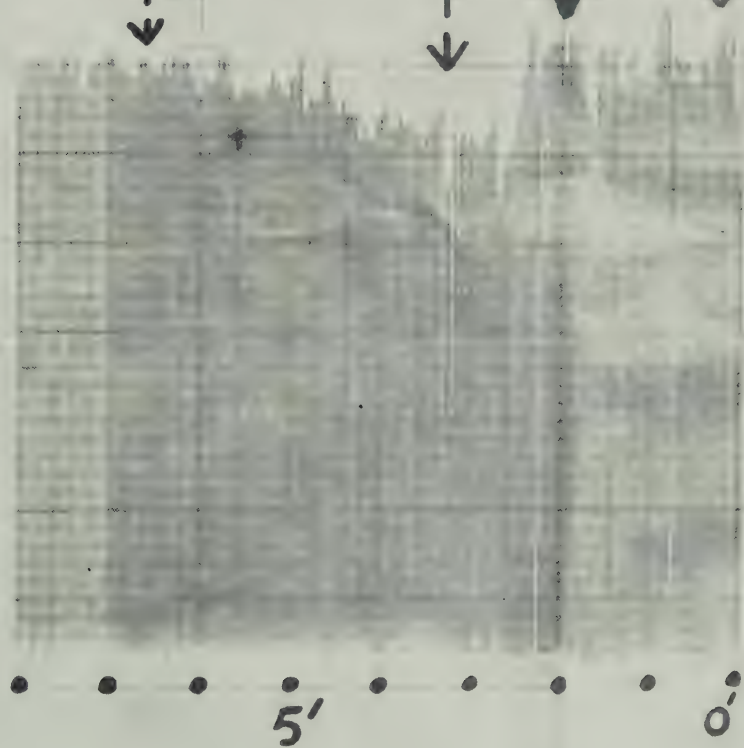
Mz - N0E - 63 ans 55 kg

DOXAPRAM

55mg

PO ₂	60	62	58
AZ du SANG PCO ₂	37	35.5	40
pH	7.41	7.43	7.38
POULS	92	88	98
PRESSION ARTERIELLE	10.5	11	11.5
	↓	↓	↓

5.6%



0%

27-10-70 M_r. NOE. J 63 ans 55 kg

DOXAPRAM

FIN
PERFUSION

200 mg
G 5% / 250 ml

PO₂ 65

GAZ du SANG PCO₂ 36

pH 7.44

POULS 5.6%

PRESSION ARTERIELLE

66

32

7.46

90

11

88

11

61

37

7.41

90

11

80

12

O₂

20'

15'

10'

5'

27-10-70

Mz. NOE... J 63 ans 55 kg

OBS. 7 - M. BEN

23 ans

63 kg.

Intervention : Greffe osseuse de jambe.

Prémédication : 45' avant l'intervention : PETHIDINE 50 mg.
PROMETHAZINE 50 mg.
ATROPINE 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 5% 50 cg.

GALLAMINE 50 mg.

METHOXYFLURANE

Respiration spontanée N₂O 51 O₂ 41.

TA : 11 Pouls : 80

Durée : 2 h 20'.

DOXAPRAM :

Etude capnographique.

Dose unique : Maximum d'action obtenu en 80".

(1 mg/kg) Durée d'action : 4'.

gaz du sang :

1' avant l'injection

3' après l'injection

17' après l'injection

Pa O ₂	PaCo ₂	PH
63	45,5	7,36
88	41,5	7,39
90	42,5	7,37

DOXAPRAM

PO2
GAZ du SANG
PCO2
pH

90
42,5
7,375

88
41,5
7,39

60mg

63
45,5
7,36

25'

20'

15'

5-11-70

10'

5'

23 ans

64 kg

OBS. 8 - M. FLE Henri 47 ans 58 kg.

Intervention : Greffe osseuse du fémur pour pseudarthrose.

Prémédication : 45' avant l'intervention : HYDORXYZINE

ATROPINE : 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 5% : 95 cg.

D. TURO-CURARINE : 15 mg.

DEHYDROBENZPERIDOL : 15 mg.

DEXTROMORAMIDE : 5 mg.

Intubation - ventilation contrôlée N₂O 81. O₂ 51.

TA : 13 Pouls : 90

Durée : 2 h.

DOXAPRAM :

Etude capnographique :

- dose unique : 1 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 24".

Durée d'action : 2 minutes.

gaz du sang :

1'40" avant l'injection

48" après l'injection

3' après l'injection

Pao ₂	Pa _{Co2}	PH
75	39	7,42
94	31	7,50
74	37	7,43

- Perfusion 400 mg. en 22' = 0,3 mg/kg/minute

gaz du sang :

14 avant la perfusion

12' après le début

2'30" après l'arrêt de la perfusion

Po ₂	P _{Co2}	PH
74	37	7,43
86	33	7,50
79	34	7,48

COMMENTAIRES : L'effet du Doxapram persiste nettement 10 minutes après l'arrêt de la perfusion.

DOXAPRAM

60mg

PO ₂	74	94	75
GAZ do SANG PCO ₂	37	31	39
pH	7.43	7.50	7.42
POULS	140		120
PRESSION ARTERIELLE	14		14
	↓	↓	↓

529%

8' 7' 6' 5' 4' 3' 2' 1' 0 0%

Mz. FLE...H - 58 kg

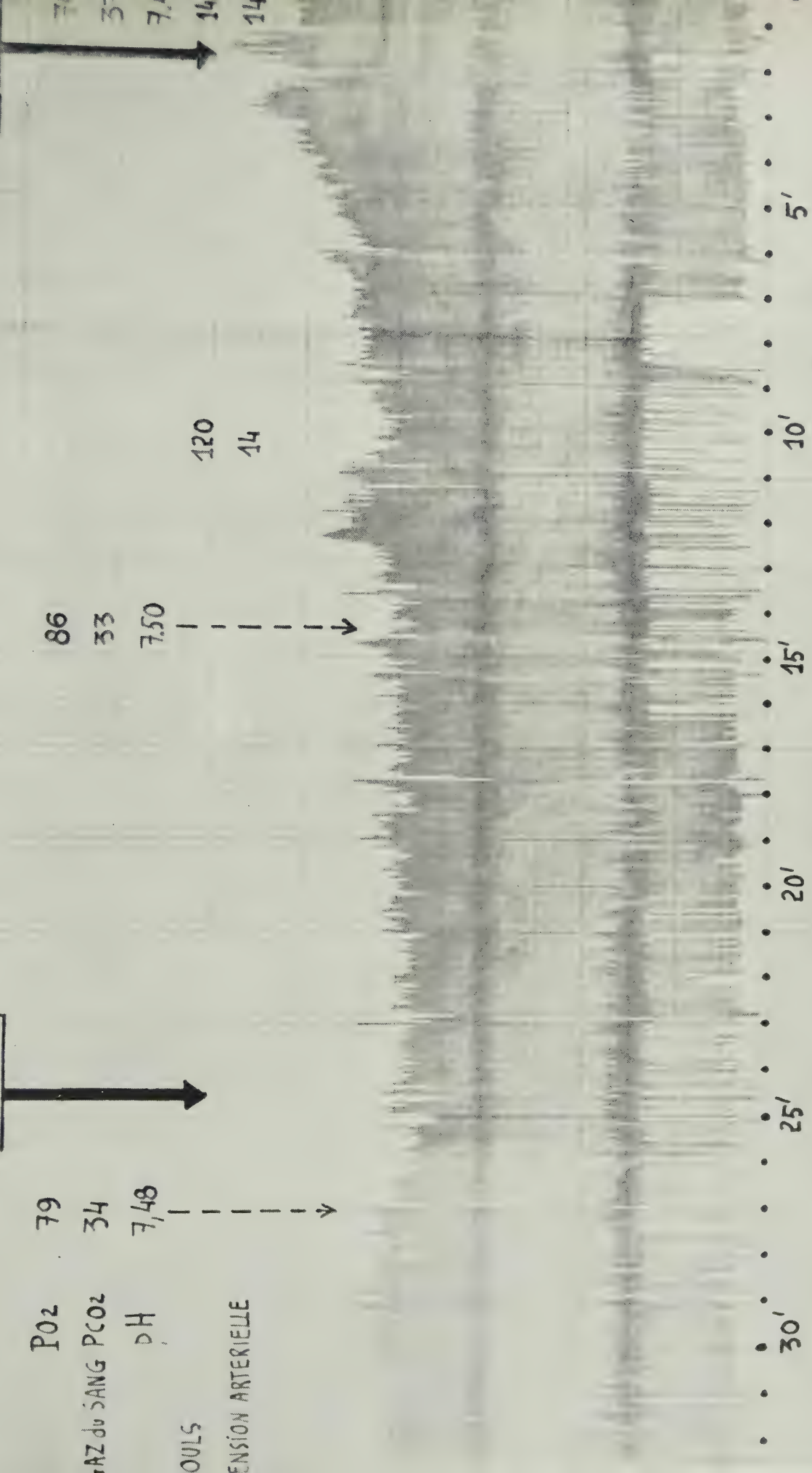
10-11-70

DOXYAPRAM

FIN
PERFUSION

P02 79
P02 34
pH 7,48
POULS
TENSION ARTERIELLE

1400 mg
G 5% 250 ml



10-11-70 Mr. FLE... H 58 kg

OBS. 9 - M. CHA 46 ans

46 ans

80 kg.

Intervention : Maladie de DUPUYTREN

Prémédication : 45' avant l'intervention PETHIDINE 50 mg.
PROMETHAZINE 50 mg.
ATROPINE 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 5% 90 cg.
GALLAMINE 80 mg.
HALOTHANE
Ventilation spontanée N₂O 6l. O₂ 4l.
TA : I4 Réveil agité
Durée : 1 h 10.

DOXAPRAM :

Etude capnographique :

1ère dose unique 1 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 15".

Durée d'action : 3'.

2ème dose unique de 1 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 12".

Durée d'action supérieure à 3 minutes.

gaz du sang

1' avant l'injection
2' après l'injection
20' après l'injection

PaO ₂	Pa _{CO₂}	PH
82	37	7,43
94	31,5	7,495
82	37,5	7,40

OXAPRAM

80mg



20-10-70

CHA...

80 kg

4'

3'

2'

1'

DOLAPRAM

Pne 82

TAZASANG PLO 315

pH 7.40

PVC

POULS

PRESSION
ARTERIELLE

4
100
14

↓

94
31.5
7.49
3
100
16
↓

20'

3'

20-10-70

2' CHA...

80 kg

1'

80mg

82
37
7.43
3
100
13
↓

0'

OBS. 10 - M. GAR, Manuel 26 ans 65 kg.

Intervention : Ablation du Menisque interne droit.

Prémédication : 45' avant l'intervention : PETHIDINE 50 mg.
FROTHIAZINE 50 mg.
ATROPINE 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 5% 60 mg.
GALLAMINE 40 mg.
DEXTROMORAMIDE 2 mg.
HALOTHANE
Respiration spontanée O₂ : 4l
N₂O : 6l.
TA : 13 pouls : 100
Durée : 1 h 30.

DOXAPRAM :

Analyse capnographique.
dose unique 1 mg/kg.
Maximum d'action obtenu en 36".
Durée d'action 7'48".

gaz du sang :

2' avant l'injection
48" après l'injection
4'48" après l'injection

Pao ₂	Pa _{Co2}	PH
97	46,5	7,315
104	34	7,37
94	44	7,34

Perfusion 400 mg. en 30', soit 0,2 mg/kg/minute

gaz du sang :

10' après le début de la perfusion
13' après la fin de la perfusion

PO ₂	P _{Co2}	PH
102	37,5	7,38
95	36,5	7,405

DOXAPRAM

65 mg

PO ₂	94	104	97
GAZ PCO ₂	44	34	46,5
pH	7,34	7,37	7,31
PRESSION ARTERIELLE	13	13 ↓	13,5
POULS	100	100	100

5,2%

• • • 5' • • • 0 0%

10-11-70 GAR... M. 65 kg

DOXAPRAM

PO₂

GAZ du SANG PCO₂

pH

PRESSION ARTERIELLE

POULS

95
36,5
7,40
13

FIN
de
PERFUSION

13
108

400 mg
G5% 250-2

REVEIL +

102
37,5
7,38
13
114
100

45'

40'

35'

30'

25'

20'

15'

10'

5'

10-11-70

GAR... M. 65 kg

OES. 11 - Me COU M. Jeanne

62 ans

60 kg.

Intervention : butée de hanche : 3 semaines après prothèse de Moore.

Prémédication : 45' avant l'intervention : PETHIDINE 50 mg.

PROMETHAZINE 50 mg.

ATROPINE 0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARRITAL 5% 67,5 cg.

GALLAMINE 60 mg.

DEXTROMORAMIDE 4,5 mg.

Intubation - ventilation spontanée N₂O O₂

TA : 13

Durée : 1 h 35

DOXAPRAM :

1ère dose unique 1 mg/kg. Etude capnographique.

Maximum d'action obtenu en 42 secondes.

Durée d'action : 3 minutes.

gaz du sang :

1'45" avant l'injection

2 minutes après l'injection

Pao ₂	Pa _{CO₂}	PH
78	37	7,445
76	38	7,44

2ème dose unique 1 mg/kg.

Maximum d'action obtenu en 24".

Durée d'action : 2'.

gaz du sang :

48" après l'injection

Pao ₂	Pa _{CO₂}	PH
92	28	7,48

Perfusion : 400 mg. en 11' soit 0,6 mg/kg/minute.

Gaz du sang :

30" avant la perfusion

10' après le début de la perfusion

2' après l'arrêt de la perfusion

Pao ₂	Pa _{CO₂}	PH
82	37,5	7,445
88	29,5	7,485
82	36	7,46

DOXAPRAM

60mg

PO₂ 92
GAZ du SANG PCO₂ 28
pH 7.48
POULS 88
PRESSION ARTERIELLE 13

60mg

76
38
7.44
80
11

78
37
7.44
80
11

5.6%

0%

1 minute

5'

10'

28-10-70 M^{me} COU...M.J. - 62 ans - 60kg

DOXAPRAM

PO₂ 82
GAZ du SANG PCO₂ 36
pH 7.46

5.2% Pouls 80
PRESSION ARTERIELLE 12
↓
↓
↓

FIN
PERFUSION

88
295
7.48

GENE RESPIRATOIRE

88
14

13

100 mg
0.5%, 250 ml

82
37.5
7.44

↓
↓
↓

0%

15'

10'

5'

0'

28-10-70 M^{me} COU... M.J - 62 ans - 60 kg

OPS. I2 - M. CHE Philippe 18 ans 53 kg.

Intervention : TENDON FLECHISSEUR MAIN DROITE

Prémédication : 45' avant l'intervention

PETHIDINE	50 mg.
PROMETHAZINE	50 mg.
ATROPINE	0,25 mg.

Anesthésie : PENTHIOBARBITAL 5% 50 cg.
GALLAMINE 60 mg.
PETHIDINE 50 mg.
Ventilation spontanée $N_2O = 5l.$ $O_2 = 4l.$
TA; I2 pouls : 90
Durée : 1h 10'.

DOXAPRAM :

Dose unique : 1 mg/kg. Etude capnographique
Maximum d'action obtenu en 18".
Durée d'action NETTE : 3'.

gaz du sang :

2' avant l'injection
36" après l'injection
5' après l'injection

Pao ₂	Pa _{Co2}	PH
91	45	7,35
119	36,5	7,44
91	41,5	7,38

DOXAPRAM

PO₂ 91
GAZ du SANG PCO₂ 41.5
pH 7.38
PVC 14
POULS 100
PRESSION ARTERIELLE 12.5

55mg
119
36.5
7.44
14
120
13

91
45
735
12
92
13 5 56

10'

5'

21-10-70

M₂CHE ... P

18 ans

53 kg

ANALYSE des RESULTATS

EFFET VENTILATOIRE D'UNE INJECTION UNIQUE DE 1 mg/kg DE CHLORHYDRATE DE DOXAPRAM.

Les 3 tableaux suivants résument les résultats obtenus :

MAXIMUM D'ACTION	
	temps en secondes
Observation n° 7	80
" n° 8	24
" n° 9	15 (1ère injection)
" " "	12 (5ème injection)
" n° 10	36
" n° 11	42 (1ère injection)
" " "	24 (2ème injection)
" n° 12	18
MOYENNE	<u>31 secondes</u>

DUREE D'ACTION	
	temps en minutes
Observation n° 7	4
" n° 8	2
" n° 9	3 (1ère injection)
" n° 9	3 (2ème injection)
" n° 10	7 minutes 48"
" n° 11	3 (1ère injection)
" n° 11	2 (2ème injection)
" n° 12	3
MOYENNE	<u>3 minutes 28 secondes</u>

ACTION sur les GAZ du SANG		
	1'25" en moyenne après 1'injection d'une dose de 1 mg/kg. de DCXAPRAM	7'25" en moyenne après 1'injection d'une dose de 1 mg/kg de DOXAPRAM
Pa O ₂	+ 14,7 mm HG	+ 4,6 mm HG
Pa Co ₂	- 6,6 mm HG	- 1,5 mm HG
pHa	+ 0,05	+ 0,007

PERFUSION :

L'analyse des observations n° 3, 4, 6, 8, 10, 11, montre que si l'on désire reproduire par une perfusion de chlorhydrate de DOXAPRAM l'effet obtenu par une injection unique de 1 mg/kg, la posologie doit être de :

0,33 mg/kg./minute

EFFETS SECONDAIRES :

Dans les conditions de notre étude, nous avons été frappés par le peu d'effets secondaires aussi bien lors de l'injection d'une dose unique de 1 mg/kg que lors des perfusions (à doses pourtant très fortes). Les modifications cardio-vasculaires ont toujours été minimales et se sont faites dans tous les cas dans le sens d'une hypertension artérielle et d'une tachycardie discrètes. Sur le plan de la vigilance, nos constatations rejoignent celles de DELEUZE et Collaborateurs : l'action d'éveil est d'autant plus nette et durable que le sommeil post-anesthésique est léger.

CONCLUSIONS

L'apparition d'un nouvel analeptique respiratoire ne peut qu'attirer l'attention des Anesthésiologistes-Réanimateurs.

En effet, l'anesthésie générale demeure une intoxication pharmacodynamique réversible. Cette période de réversibilité durant laquelle le patient passe de la dépendance totale à l'autonomie caractéristique du réveil complet constitue une des phases les plus critiques de l'Anesthésie générale en raison du risque qu'elle comporte. La presque totalité des agents anesthésiques, par inhalation ou intra-veineux, dépriment la ventilation, dépression qui peut se poursuivre sournoisement dans la période post-opératoire immédiate. L'intérêt d'un agent pharmacologique susceptible de rendre rapidement au malade anesthésié son autonomie ventilatoire est évident. L'acte opératoire, en particulier en chirurgie abdominale retentit sur la ventilation qui se trouve limitée par des facteurs aussi variés que l'atteinte de la musculature abdominale, de la toux, la douleur, l'irritation et l'inhibition du jeu diaphragmatique, retentissement qui peut aboutir à l'encombrement alvéolaire et aux troubles du rapport Ventilation/Perfusion pratiquement inévitables. Il est évident que l'on accueillerait avec plaisir une drogue susceptible de stimuler la ventilation et de combattre les conséquences fâcheuses de l'acte opératoire ; fâcheuses chez le sujet non taré mais extrêmement graves chez l'insuffisant respiratoire.

Jusqu'à présent l'utilisation des analeptiques respiratoires en anesthésiologie s'est trouvée limitée pour diverses raisons. En raison d'abord de leur manque de spécificité, la stimulation respiratoire n'étant que l'un des éléments de la stimulation du système nerveux Central, stimulation responsable d'effets secondaires indésirables, respiratoires, cardio-circulatoires ou neurologiques. Ensuite la marge thérapeutique des analeptiques respiratoires classiques est très étroite et la dose convulsivante très proche de la dose efficace sur le plan ventilatoire. Enfin, l'augmentation de la consommation d'oxygène est habituellement trop coûteuse pour l'organisme.

Le chlorhydrate de Doxapram auquel nous nous sommes intéressés, tout en étant un analeptique respiratoire majeur semble être dénué de ces

inconvénients. Après avoir revu les données de la littérature relatives aux propriétés pharmacologiques du produit et aux applications cliniques que divers auteurs en ont tirées, tant dans le domaine du traitement de l'insuffisance respiratoire que dans celui de l'anesthésiologie, nous nous sommes attachés plus particulièrement à l'effet ventilatoire du Doxapram. Grâce à l'enregistrement capnographique continu et aux mesures des gaz du sang et du pH artériel, nous avons pu étudier l'effet de la dose unique de 1 mg par kilo de poids préconisé par la majorité des auteurs et calculer la posologie d'une perfusion continue de DOXAPRAM qui permette d'obtenir le même effet ventilatoire que la dose unique.

Notre étude a porté sur 12 malades. Volontairement, nous n'avons pas tenu compte ni du type d'intervention chirurgicale, ni de sa durée, ni du type d'anesthésie générale, pas plus que de l'âge des patients. Nous avons éliminé les sujets porteurs d'une tare ventilatoire ou cardio-circulatoire. L'étude du Chlorhydrate de DOXAPRAM a été faite dans l'heure suivant le retour du malade au lit, c'est-à-dire sur des sujets pleinement réveillés, possédant tous leurs réflexes, ventilant spontanément à l'air ambiant.

L'enregistrement capnographique continu a été réalisé à l'aide de matériel BECKMAN comprenant : un analyseur rapide de CO_2 , modèle LB 1, un amplificateur permettant la lecture directe, un linéariseur, une pompe de manière à prélever par microcathéter un échantillon de l'air expiré au niveau des voies aériennes supérieures, et un enregistreur graphique à vitesse variable.

Pour la mesure des gaz du sang et du pH artériels, de manière à éviter les modifications liées à la fonction artérielle, une aiguille de prélèvement a été placée systématiquement dans l'artère humérale au début de l'expérience.

Les mesures ont été effectuées avec le DL METER, modèle 113, par le Docteur ZAOUÏ dans les 5 minutes suivant le prélèvement (sur héparine avec une seringue étanche).

Parallèlement, nous avons surveillé la pression artérielle, le pouls, le degré de vigilance et noté les signes cliniques intéressants.

La capnographie continue nous a permis de bien analyser les effets de l'injection d'une dose unique de chlorhydrate de DOXAPRAM, tant en ce qui concerne le délai d'action, le maximum d'action et la durée que l'intensité de cette action. Toutes les courbes sont stéréotypées et l'action du produit constante. Elle débute très rapidement, en moins de 10 secondes. Elle est au maximum en 30 secondes et dure environ 3 minutes.

Grâce à la capnographie, nous avons pu déterminer avec précision le moment auquel il fallait effectuer les prélèvements d'échantillons de sang. De cette étude des gaz du sang et du pH artériels, nous tirons la conclusion que l'injection d'une dose unique de chlorhydrate de Doxapram a un effet analeptique respiratoire beaucoup plus intense que les études antérieures ne l'affirment - 1 minute 25 secondes en moyenne après l'injection du produit (c'est-à-dire grossièrement à la fin du maximum d'action), nous constatons les résultats suivants :

- L'élévation marquée de la Pa O₂ (+ 14,7 mm de Hg) ; chute très nette de la Pa Co₂ (- 6,6 mm de Hg) et élévation proportionnelle du pH (+ 0,05 unité pH) 7 minutes après l'injection, l'effet du chlorhydrate de DOXAPRAM a pratiquement disparu. La Pa Co₂ et pH sont revenus aux chiffres antérieurs ; seuls la Pa O₂ demeure modérément augmentée (+ 4,6 mm Hg).

Parallèlement sur le plan clinique nous avons été frappés par la bonne tolérance du produit chez le sujet en période post-anesthésique. Les modifications de la pression artérielle (toujours dans le sens de l'hypertension) et du pouls (toujours dans le sens de la tachycardie) sont minimes.

En ce qui concerne l'action sur la vigilance, nous retrouvons les résultats de DELEUZE et Collaborateurs : l'action d'éveil est d'autant plus nette et durable que le sommeil post-anesthésique est plus léger.

En fonction de ces résultats, nous pensons que les indications de la dose unique en Anesthésiologie sont assez limitées. Le test au DOXAPRAM

décrit par ALON, WINNIE et Coll. est certainement très intéressant puisqu'il permet de différencier l'hypoventilation post-anesthésique due aux narcotiques ou aux morphinomimétiques de celle liée à une curarisation résiduelle.

L'utilisation d'injections répétées de chlorhydrate de DOXAPRAM pendant les 48 premières heures post-opératoires, dans le but de remplacer le scupir inhibé par la douleur et les sédatifs semble justifiée de manière à prévenir l'atélectasie pulmonaire, mais la posologie de 1 mg/Kg est discutable et vraisemblablement trop forte. En ce qui concerne la prévention de la dépression respiratoire post-anesthésique, plutôt que l'injection unique, même répétée, d'action trop brève, il nous semble préférable de recourir à la perfusion continue. C'est pourquoi, nous nous sommes attachés à déterminer la posologie qui permettrait de reproduire l'effet ventilatoire de la dose unique. Cela nous a été facile grâce à la capnographie continue. La dose de 0,38 mg/kg/minute qui permet d'obtenir le résultat recherché est très forte. La parfaite tolérance à de telles perfusions confirme la grande marge de sécurité du chlorhydrate de DOXAPRAM.

Ce mode d'administration en période post-anesthésique constitue probablement une des indications les plus intéressantes de ce nouvel analeptique respiratoire.

En accélérant le réveil, en luttant contre la dépression ventilatoire post-opératoire immédiate, le DOXAPRAM, est susceptible d'améliorer la sécurité du malade ; mais il ne peut se concevoir que comme un adjuvant qui ne saurait remplacer la surveillance clinique et la règle du "réveil sur table".

-

Vu, le Président de Thèse :

J. GOSSET

Vu, le Doyen de Faculté

J. LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 CHARPIN J. - Rapport d'expertise clinique
- 2 CONSTANT H. - Le chlorhydrate de Doxapram dans ses indications en Anesthésiologie - Thèse Méd. Dijon 1969
- 3 DELEUZE L. - Rapport d'expertise clinique
- 4 FOURNIER P.E. - Rapport d'expertise pharmacologique
- 5 FOURNIER P.E. - Rapport d'expertise toxicologique
- 6 FOURNIER P.E. - Rapport d'expertise tératologique
- 7 LOCUTY M.J. - Efficacité d'un nouvel analeptique respiratoire le Doxapram chez les insuffisants respiratoires chroniques.
Thèse Méd. Nancy 1970
- 8 OHRESSER Ph.
LEONARDELLI M. - Résultats d'un analeptique Respiratoire, le Doxapram en Réanimation -
Marseille Méd. 1969 - 11 - 975 - 979 -
- 9 SADOUL P. - Rapport d'expertise clinique
- 10 WINNIE, ALON P. - Collins, Vincent J. - The search for a pharmacologie ventilator - Acta Anaesth. Scand. Suppl. XXIII 63-71 - 1966.
- 11 WINNIE, ALON P. - Collins, Vincent J. - The Doxapram Test - A new technique for the differential diagnosis of apnea - Anesthesiology 26 (2) : 256-6 (March April) 1965 (Abstract)
- 12 ALON P. WINNIE et Coll. - From analeptic to pharmacologie ventilator.

